



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 41 37 437 A 1**

51 Int. Cl.⁵:
C 07 D 513/04
A 61 K 31/505
// (C07D 513/04,
277:00)C07D 239:00

21 Aktenzeichen: P 41 37 437.1
22 Anmeldetag: 14. 11. 91
43 Offenlegungstag: 19. 5. 93

DE 41 37 437 A 1

71 Anmelder:
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

72 Erfinder:
Furrer, Harald, Dr., 6238 Hofheim, DE; Gebert, Ulrich,
Dr., 6246 Glashütten, DE; Granzer, Erhold, Dr., 6233
Kelkheim, DE

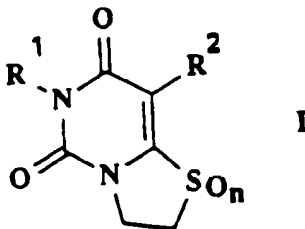
USSN 10/619,769

PC25209A

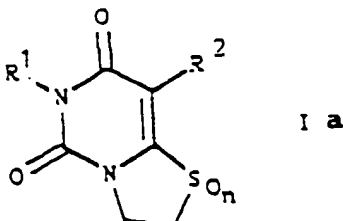
54 Arzneimittel auf Basis von Thiazolopyrimidin-dionen, neue Thiazolopyrimidin-dione, Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung der Verbindungen als Arzneimittel sowie neue Zwischenprodukte

57 Es werden Arzneimittel auf Basis von Thiazolopyrimidin-dionen der Formel I

Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I sowie neue Zwischenprodukte beschrieben.



worin R¹, R² und n die angegebenen Bedeutungen haben, beschrieben. Sie eignen sich vorzugsweise zur Behandlung von Arteriosklerose, insbesondere wenn ihr eine Dyslipoproteinämie zugrunde liegt. Es werden ferner neue Thiazolopyrimidin-dione der Formel Ia



worin R¹, R² und n die angegebenen Bedeutungen haben,

DE 41 37 437 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arzneimittel, die sich vorzugsweise zur Vorbeugung und Behandlung von Arteriosklerose eignen, insbesondere wenn ihr eine Dyslipoproteinämie zugrunde liegt, neue Thiazolopyrimidin-dione, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung von Thiazolopyrimidin-dionen als Arzneimittel und neue Zwischenprodukte.

Die Arteriosklerose ist eine multifaktorielle Krankheit, deren Erscheinungsbild sich besonders schwerwiegend äußert, wenn sie die arteriellen Gefäße des Herzens oder des Gehirns befällt, was zu einem Myocardinfarkt, resp. einer Apoplexie als Endzustand mit häufig tödlichem Ausgang führt; die Lebensqualität ist entscheidend eingeschränkt.

Die Ursachen der Arteriosklerose können auf genetischen Faktoren sowie z. B. auf dem Ernährungsverhalten beruhen. Hypertonie und eine Dyslipoproteinämie, d. h. eine pathogene Veränderung der Serum-Lipoproteinzusammensetzung im Blut, sind entscheidende Risikofaktoren. Substanzen, die die Zusammensetzung wieder normalisieren können, haben daher einen entscheidenden Einfluß auf die Entstehung und die Rückbildung von solchen arteriosklerotischen Veränderungen.

Während der letzten Jahrzehnte wurde in zahlreichen Studien zur Primär- oder Sekundär-Behandlung die Wirksamkeit von antihyperlipidämischen Arzneimitteln wie Clofibrat, Gallensäuresequestrantien, Nicotinsäure oder Gemfibrozil aufgezeigt: bei der Behandlung wurde teilweise auch eine Regression vorhandener arteriosklerotischer Veränderungen beobachtet.

In jüngerer Zeit wurde nun erkannt, daß ein wesentliches Risiko zur Arteriosklerose auch in der Verminderung der protektiven HDL-Fraktion liegt, deren Aufgabe im Rücktransport von peripherem Cholesterin zum Abbauort Leber besteht.

Die bisherigen Arzneimittel, wie die Fibrate Clofibrat oder Gemfibrozil, führen hauptsächlich zu einer Absenkung der erhöhten atherogenen Lipoproteine LDL und VLDL. Eine Verminderung der erhöhten VLDL-Fraktion führt in der Regel aufgrund der metabolischen Zusammenhänge zu einer gewissen Erhöhung der HDL-Fraktion. In der Helsinki-Heart-Studie konnte mit Gemfibrozil gezeigt werden, daß unabhängig von der LDL-Absenkung eine Erhöhung des HDL-Cholesterins um 1 mg% sich durchschnittlich in einer Verminderung der coronaren Mortalität um 4% äußert. Gemfibrozil ist, wie auch die anderen Fibrate, im wesentlichen zu einer Verminderung der erhöhten VLDL-Fraktion geeignet und führt zu einer gewissen HDL-Erhöhung, während die LDL-Fraktion nur in geringerem Maße beeinflusst wird.

Die sehr oft bestehende starke Vermehrung des LDL-Cholesterins bei gleichzeitig vermindertem HDL-Cholesterin ist der Therapie meist weniger zugänglich.

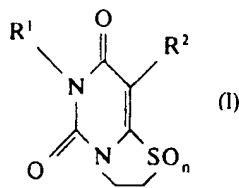
Die sonstigen bisher verwendeten Substanzen zur Verminderung der Hypercholesterinämie wie Nikotinsäure, Gallensäure-Sequestrantien und vor allem die erst in den letzten Jahren eingeführten kompetitiven Hemmer der HMG-CoA-Reduktase können nur in geringem Ausmaße sekundär die HDL-Fraktion erhöhen.

Die theoretisch mögliche Erhöhung einer verminderten HDL-Fraktion durch Substitution, z. B. aus Blutkonserven oder mit Hilfe von gentechnisch gewonnenem HDL bzw. mit dem ihm zugrunde liegenden Apolipoprotein AI, ist für die Patienten intolerabel, da wegen der kurzen Halbwertszeit dieser Serum-Lipoproteine eine parenterale Verabreichung (intravenös, subcutan oder i. m.) in großen Volumenmengen ein- bis zweimal in der Woche lebenslang von Erfordernis ist.

Überraschend wurde nun gefunden, daß die Thiazolopyrimidin-dione der Formel I zu einer ausgeprägten Vermehrung von HDL-Cholesterin und gleichzeitig auch zu einer sehr starken Absenkung von LDL-Cholesterin und in gewissem Ausmaß auch der VLDL-Triglyceride führen. Sie sind somit in der Lage, alle atherogenen Konstellationen der Serum-Lipoproteine günstig zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel füllen daher, auch wegen ihrer oralen Anwendbarkeit, eine echte Lücke in der Therapie der Arteriosklerose, insbesondere wenn letztere auf einer von Dyslipoproteinämie beruht.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit Arzneimittel, die Thiazolopyrimidin-dione der Formel I enthalten,



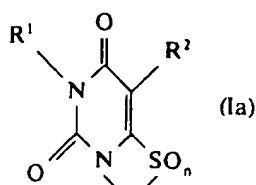
worin R¹ Wasserstoff, (C₁—C₅)-Alkyl, (ω-1)-(C₃—C₅)-Alkenyl, (ω-1)-(C₃—C₄)-Alkynyl, ω-Cyano-(C₁—C₅)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₂—C₅)-Alkyl, ω-Methoxy-(C₁—C₃)-Alkyl, ω-Ethoxy-(C₁—C₃)-Alkyl, (ω-1)-Oxo-(C₃—C₄)-Alkyl oder (ω-1)-Hydroxy-(C₃—C₄)-Alkyl darstellt,

R² Wasserstoff, (C₁—C₃)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl ist und
n null oder 1 bedeutet.

In den vorstehenden und folgenden Ausführungen stehen "Alkyl", "Alkenyl" und "Alkynyl" für geradkettige oder verzweigte Reste, sofern nichts anderes angegeben ist.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel, vorzugsweise als Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Arteriosklerose, insbesondere wenn ihr eine Dyslipoproteinämie zugrunde liegt, sowie die Verwendung zur Herstellung solcher Arzneimittel.

Die Erfindung betrifft ferner neue Thiazolopyrimidin-dione der Formel Ia,



worin

R¹ Wasserstoff, (C₁–C₅)-Alkyl, (ω-1)-(C₃–C₅)-Alkenyl, (ω-1)-(C₃–C₄)-Alkyl, ω-Cyano-(C₁–C₅)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₂–C₅)-Alkyl, ω-Methoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, ω-Ethoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, (ω-1)-Oxo-(C₃–C₄)-Alkyl oder (ω-1)-Hydroxy-(C₃–C₄)-Alkyl darstellt,

R² Wasserstoff, (C₁–C₃)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl ist und

n null oder 1 bedeutet, ausgenommen Verbindungen, in denen R¹ Wasserstoff ist, R² Wasserstoff oder Methyl und

n null bedeuten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia, worin R¹ (C₁–C₄)-Alkyl, (ω-1)-(C₃–C₄)-Alkenyl, (ω-1)-(C₃–C₄)-Alkyl, ω-Cyano-(C₁–C₄)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₃–C₄)-Alkyl, ω-Methoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, ω-Ethoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, (ω-1)-Oxo-(C₃–C₄)-Alkyl oder (ω-1)-Hydroxy-(C₃–C₄)-Alkyl darstellt,

R² Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder p-Chlorbenzyl ist und

n null oder 1 bedeutet.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel Ia, worin R¹ (C₁–C₄)-Alkyl, Allyl, Propargyl, ω-Cyano-(C₁–C₄)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₃–C₄)-Alkyl, 2-Methoxy-ethyl, Ethoxy-methyl, 2-Oxo-propyl oder 2-Hydroxy-propyl darstellt,

R² Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist und

n null oder 1 bedeutet.

Unter den zuletzt aufgeführten Verbindungen stellen diejenigen mit R¹ (C₁–C₄)-Alkyl, Allyl, Propargyl, geradkettigem ω-Cyano-(C₁–C₄)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₃–C₄)-Alkyl, 2-Methoxy-ethyl, Ethoxy-methyl, 2-Oxo-propyl oder 2-Hydroxy-propyl,

R² Wasserstoff und

n = null besonders bevorzugte Verbindungen gemäß Formel Ia dar.

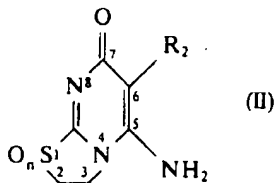
Die Verbindung der Formel I mit R¹ Wasserstoff, R² Wasserstoff sowie n = null ist bereits in der Literatur strukturell als mögliches Produkt (E. J. Masters und M. T. Bogert, J. Amer. Chem. Soc. 64, (1942), S. 2710) erwähnt.

Ebenso wurde die Verbindung der Formel I mit R¹ Wasserstoff R² Methyl und n = null von O. Tsuge und S. Kanemasa (Tetrahedron 28, (1972), S. 4737–46) publiziert.

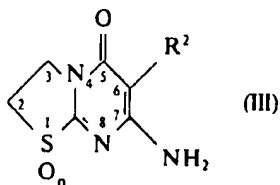
Über pharmakologische Eigenschaften werden in diesen Publikationen keine Angaben gemacht.

Die nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren umfassen nicht nur die Herstellung der neuen Verbindungen, sondern auch neue, überlegene Wege zur Herstellung der beiden bekannten Verbindungen.

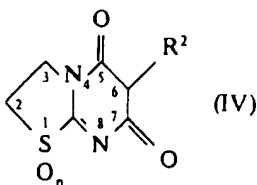
Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Thiazolopyrimidin-dione gemäß Formel I, die dadurch gekennzeichnet sind, daß man Verbindungen der Formel II,



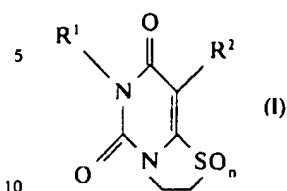
oder Verbindungen der Formel III



oder Verbindungen der Formel IV



worin jeweils R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat und n gleich null ist, durch Erhitzen in saurem, wäßrigem Medium in die Thiazolopyrimidin-dione der Formel I,



worin R^1 Wasserstoff ist, R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat und n gleich null ist, umlagert und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls als solche oder in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze

15 a_1) mit Verbindungen der Formel V,

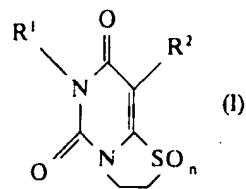


in der Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder eine Sulfonsäureester- oder Phosphorsäureester-Gruppierung und R^1 die in Formel I angegebenen Bedeutungen hat, mit Ausnahme von Wasserstoff, zu den Verbindungen der Formel I, worin R^1 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff und R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen aufweisen,

n gleich null ist, umsetzt und gegebenenfalls anschließend jene Verbindungen der Formel I, die als R^1 einen (ω -1)-Oxo-(C_3 - C_4)-Alkylrest enthalten mit einem Reduktionsmittel, vorzugsweise mit Natriumborhydrid, in Verbindungen der Formel I mit einem (ω -1)-Hydroxy-(C_3 - C_4)-Alkylrest als R^1 überführt,

25 a_2) mit Acrylnitril oder Methacrylnitril zu Verbindungen der Formel I umsetzt, in der R^1 einen $NC-(CH_2)_2$ - bzw. einen $NC-CH(CH_3)-CH_2$ -Rest darstellt, und gegebenenfalls erhaltene Verbindungen der Formel I, bei denen R^1 (C_1 - C_5)-Alkyl, ω -Cyano-(C_1 - C_5)-Alkyl, (ω -1)-Cyano-(C_2 - C_5)-Alkyl, ω -Methoxy-(C_1 - C_5)-Alkyl, ω -Ethoxy-(C_1 - C_5)-Alkyl oder (ω -1)-Hydroxy-(C_3 - C_4)-Alkyl darstellt zu Verbindungen der Formel I, bei denen $n = 1$ ist, mit geeigneten Oxidationsmitteln oxidiert,

b) mit geeigneten Oxidationsmitteln in die entsprechenden S-Oxide der Formel I



worin R^1 Wasserstoff ist, R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat und $n = 1$ ist, überführt und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls als solche oder in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze

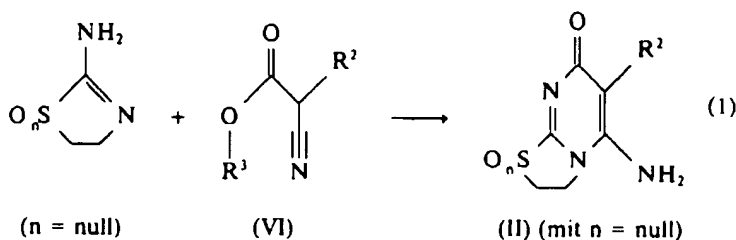
45 b_1) mit Verbindungen der Formel V,



in der X Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder eine Sulfonsäureester- oder Phosphorsäureester-Gruppierung und R^1 die in Formel I angegebenen Bedeutungen hat, mit Ausnahme von Wasserstoff, zu den Verbindungen der Formel I, worin R^1 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff und R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen aufweisen, n gleich 1 ist, umsetzt und gegebenenfalls anschließend jene Verbindungen der Formel I, die als R^1 einen (ω -1)-Oxo-(C_3 - C_4)-Alkylrest enthalten, mit einem Reduktionsmittel, vorzugsweise mit Natriumborhydrid, in Verbindungen der Formel I mit einem (ω -1)-Hydroxy-(C_3 - C_4)-Alkylrest als R^1 überführt, wobei n gleich 1 ist,

55 b_2) mit Acrylnitril oder Methacrylnitril zu Verbindungen der Formel I umsetzt, in der R^1 einen $NC-(CH_2)_2$ - bzw. einen $NC-CH(CH_3)-CH_2$ -Rest darstellt und n gleich 1 ist.

Die als Ausgangsstoffe benutzten Verbindungen der Formel II werden durch Reaktion von Substanzen der Formel VI, in der R^2 Wasserstoff, (C_1 - C_3)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl darstellt und R^3 einen niederen Alkylrest, vorzugsweise Methyl, bedeutet, mit 2-Amino-2-thiazolin in schwach basischem Medium, vorzugsweise in Gegenwart von Kaliumcarbonat, in geeigneten Lösungsmitteln, z. B. niederen Alkoholen, vorzugsweise Methanol, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise von etwa 40°C bis zum Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels, gemäß Gleichung (1) erhalten.



Die Substanzen der Formel VI sind nach bekannten Verfahren zugänglich.

Die Verbindungen der Formel II, in der R² Wasserstoff, (C₁–C₃)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl darstellt und n gleich null ist, sind neu und ebenfalls Gegenstand dieser Erfindung.

Die erfindungsgemäße Umlagerung von Verbindungen der Formel II in Verbindungen der Formel I mit R¹ gleich Wasserstoff und n gleich null verläuft in wäßrigen Lösungsmittelsystemen, beispielsweise in Gemischen von Wasser mit niedrigen Alkoholen oder Eisessig, bevorzugt aber in Wasser, in Anwesenheit starker Säuren, bevorzugt Schwefelsäure, bei höheren Temperaturen, vorzugsweise dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittelsystems.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel I mit R¹ gleich Wasserstoff mit Verbindungen R¹–X erfolgt gewöhnlich in einem gegenüber den Reaktionsteilnehmern inerten Verteilungs- oder Lösungsmittel. Als solche kommen vor allem dipolar aprotische Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Aceton oder Butanon, in Frage; es können aber auch Alkohole wie etwa Methanol oder Ethanol oder halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Chloroform eingesetzt werden.

Diese Umsetzungen werden zweckmäßig in Gegenwart eines basischen Agens durchgeführt. Hierfür eignen sich beispielsweise Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate, -alkoholate, -hydride oder organische Basen wie Diazabicyclononen oder Diazabicycloundecen.

Die Verbindungen der Formel I mit R¹ gleich Wasserstoff können aber auch unmittelbar in Form ihrer gesondert hergestellten Salze, etwa der Alkali- oder Erdalkalisalze, in den Reaktionen gemäß a₁) bzw. b₁) eingesetzt werden.

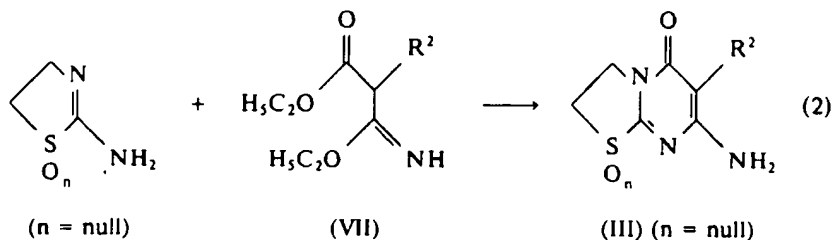
Bei der Einführung der Reste R¹ ungleich Wasserstoff gemäß den voranstehend beschriebenen Verfahrensweisen arbeitet man im allgemeinen bei einer Reaktionstemperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels, vorzugsweise von 20°C bis 100°C.

Die Reduktion derjenigen Verbindungen der Formel I, die als R¹ einen (ω-1)-Oxo-(C₃–C₄)-Alkylrest enthalten, führt man zweckmäßigerweise mit einem komplexen Metallhydrid, vorzugsweise mit Natriumborhydrid, in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel durch, dem man zur Verbesserung des Lösungsvermögens gegebenenfalls für ein weiteres Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid hinzufügt. Für diese Reduktion reicht im allgemeinen Raumtemperatur aus.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R¹ einen NC–(CH₂)₂- bzw. einen NC–CH(CH₃)–CH₂-Rest darstellt, geschieht im allgemeinen durch Addition von Acrylnitril bzw. Methacrylnitril an eine Verbindung der Formel I mit R¹ gleich Wasserstoff in Form ihres Salzes oder in Gegenwart einer Base wie Diazabicyclononen oder Diazabicycloundecen, bevorzugt in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 40°C und 90°C.

Für die im obigen Verfahren angegebene Oxidation des Schwefels im Thiazolring der Verbindungen der Formel I mit n gleich null zu den jeweiligen Sulfoxiden der Formel I mit n gleich 1 gemäß a und b können eine Reihe von Oxidationsmitteln angewandt werden. Beispiele hierfür sind: Wasserstoffperoxid in Aceton oder Eisessig, Chromsäure in Eisessig, Natriumbromat in Dioxan/Wasser oder Tetrabutylammoniumperiodat in Chloroform. Bevorzugt werden aber organische Persäuren wie etwa m-Chlorperbenzoesäure in Lösungsmitteln wie Dichlormethan oder Chloroform, Magnesium monoperoxyphthalat in beispielsweise Ethanol/Wasser bzw. Tri-fluorperessigsäure in Trifluoressigsäure verwendet. Die Reaktionstemperaturen liegen von 0°C bis zum Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels, vorzugsweise aber zwischen 0°C und 50°C.

Die im obigen Verfahren als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formel III sind gemäß Gleichung (2) durch Umsetzung von 2-Amino-2-thiazolin mit den Imidsäureestern VII zugänglich.

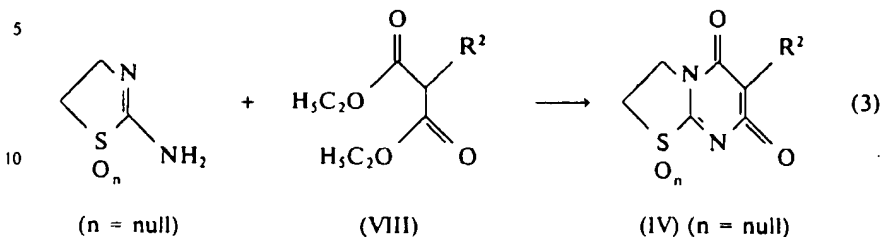


Die Herstellung von Verbindung III (R² = H) ist in der Literatur beschrieben (Acta Chem. Scand. B 31 (1977) 167–172), die anderen Verbindungen III wurden analog der dort beschriebenen Methodik erhalten.

Die erfindungsgemäße Umlagerung von Verbindungen der Formel III in Verbindungen der Formel I mit R¹ gleich Wasserstoff verläuft in wäßrigen Lösungsmittelsystemen, beispielsweise in Gegenwart von niedrigen Alkoholen oder Eisessig, bevorzugt aber in Wasser, in Anwesenheit starker Säuren, bevorzugt Schwefelsäure,

bei höheren Temperaturen, vorzugsweise dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittelsystems.

Die im vorstehenden Verfahren als Ausgangsstoffe eingesetzten Verbindungen der Formel IV sind gemäß Gleichung (3) durch Umsetzung von 2-Amino-2-thiazolin mit den Malonsäureestern VIII zugänglich.



15 Die Herstellung der Verbindungen der Formel IV gemäß Gleichung 3 ist beispielsweise in der japanischen Patentanmeldung J 58 024-590 (Teijin KK) beschrieben.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der Formel I als Arzneimittel.

Geeignete feste oder flüssige galenische Zubereitungsformen sind beispielsweise Granulate, Pulver, Tabletten, Dragees (Mikro)Kapseln, Zäpfchen, Sirupe, Suspensionen sowie Präparate mit protrahierter Wirkstofffreigabe, bei deren Herstellung üblicherweise Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süßungsmittel oder Lösungsvermittler Verwendung finden. Als häufig verwendete Hilfsstoffe seien z. B. Laktose, Mannit und andere Zucker, Talkum, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Milcheiweiß, Gelatine, Stärke, Cellulose und ihre Derivate, tierische oder pflanzliche Öle, Polyethylenglykole und Lösungsmittel, wie etwa steriles Wasser, genannt.

Vorzugsweise werden die Präparate in festen Dosierungseinheiten hergestellt und oral verabreicht, wobei jede Einheit eine bestimmte Dosis an aktiver Substanz gemäß Formel I enthält. Bei den festen Dosierungseinheiten, wie Tabletten und Kapseln, beträgt diese Dosis bis zu 500 mg, bevorzugt jedoch 50 bis 300 mg.

Für die Behandlung eines an durch Dyslipoproteinämie bedingter Atherosklerose leidenden erwachsenen Menschen sind bei oraler Verabreichung Tagesdosen von 100 bis 500 mg Wirkstoff, vorzugsweise 100–300 mg indiziert. Unter Umständen können jedoch auch höhere oder niedrigere Tagesdosen angebracht sein. Die Verabreichung der Tagesdosis kann sowohl durch Einmalgabe in Form einer einzelnen Dosierungseinheit oder aber mehrerer kleinerer Dosierungseinheiten als auch durch Mehrfachgabe unterteilter Dosen in bestimmten Intervallen erfolgen.

Beispiele

Die Struktur aller nachstehend beschriebenen Verbindungen wurde durch ¹H-NMR- und IR-Spektren, teilweise auch durch Massenspektren sowie durch Elementaranalyse abgesichert.

Abkürzungen:

DBU	1.8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DMF	Dimethylformamid
h	Stunde(n)
min	Minuten
rekr.	rekristallisiert

Beispiel 1

6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]-pyrimidin-5.7-dion

a) 5-Amino-2.3.dihydro-thiazolo[3.2-a]pyrimidin-7-on

Man löste 1434 g 2-Amino-2-thiazolin 97%ig bei 60°C unter Rühren in 7 l Methanol und versetzte mit 188 g Kaliumcarbonat und 1363 g Cyanessigsäuremethylester 99%ig. Nach 8stündigem Erhitzen auf 60°C war ein dichter Niederschlag entstanden, man ließ auf Raumtemperatur abkühlen und saugte ab. Durch wiederholtes Einengen der Mutterlauge erhielt man weitere Niederschläge, die zusammen mit dem ersten Niederschlag durch Umkristallisation aus Wasser gereinigt wurden.

Ausbeute:

1770 g (73.6% d. Theorie)

Zersetzungspunkt: 268°C

C₆H₇N₃OS mit 0.4 H₂O (MG = 176.4)

Ber. C 40.85%; H 4.45%; N 23.82%

Gef. C 40.88%; H 4.41%; N 23.88%

b) 2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

589 g 5-Amino-2.3-dihydro-thiazolo[3.2-a]pyrimidin-7-on (aus Beispiel 1a) wurden zusammen mit 100 ml conc. H_2SO_4 in 6 l Wasser während 19 Stunden unter Rühren auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen neutralisierte man die Kristallsuspension mit konz. Natronlauge, filtrierte ab, engte die Mutterlauge auf etwa ein Drittel ein und filtrierte wiederum vom entstandenen Niederschlag ab. Beide Niederschläge wurden vereinigt und durch Umkristallisation aus Eisessig gereinigt. 5

Ausbeute:

467 g (82% d. Theorie)

Zersetzungspunkt: 304°C

$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (MG = 170.2)

Ber. C 42.34%; H 3.55%; N 16.46%

Gef. C 42.43%; H 3.49%; N 16.42%

c) 6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

170.2 g 2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion, 142.4 g Kaliumcarbonat und 109 g ω -Chlorbutyronitril in 1.5 l Dimethylformamid wurden 14 h unter Rühren auf 90°C erhitzt. Nach Einengen unter vermindertem Druck arbeitete man den Rückstand mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf. Die vereinigten Dichlormethanphasen wurden getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Den Rückstand reinigte man durch Umkristallisation aus Isopropanol. 20

Ausbeute:

200 g (84.3% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 101–102°C

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (MG = 237.3)

Ber. C 50.62%; H 4.67%; N 17.71%

Gef. C 50.61%; H 4.58%; N 17.61%

Beispiel 2

6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.3-c]pyrimidin-5.7-dion-1-oxid

Zu 40.6 g m-Chlorperbenzoesäure 85%ig in 400 ml Chloroform tropfte man unter Rühren bei 0–5°C innerhalb 2 Stunden die Lösung von 47.5 g 6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion in 500 ml Chloroform. Nach 17 Stunden weiterem Rühren bei Raumtemperatur wurden nochmals 20.3 g m-Chlorperbenzoesäure 85%ig in 200 ml Chloroform innerhalb von 15 min bei Raumtemperatur hinzugefügt. Nach 2 Stunden weiterem Rühren bei 20–25°C filtrierte man vom Niederschlag ab, wusch die Lösung nacheinander mit 15 ml Natriumbisulfatlösung 37%ig und zur Neutralisation mit Natriumbicarbonatlösung; es folgte eine extraktive Aufarbeitung zwischen Wasser und Chloroform. Die vereinigten Chloroformextrakte engte man nach Trocknen ein und reinigte den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Isopropanol (Volumenverhältnis 95 : 5 bis 90 : 10) als Laufmittel. Man erhielt zunächst 13.2 g (24.5% Ausbeute). 40

6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion-1.1-dioxid

Schmelzpunkt: 158°C (rekr. aus Isopropanol)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (MG = 269.3)

Ber. C 44.60%; H 4.12%; N 15.60%

Gef. C 44.34%; H 4.00%; N 15.40%

und 15.8 g (31.2% Ausbeute)

6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion-1-oxid

Schmelzpunkt: 128°C (rekr. aus Ethanol)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (MG = 253.3)

Ber. C 47.42%; H 4.38%; N 16.59%; S 12.66%

Gef. C 47.35%; H 4.35%; N 16.36%; S 12.66%

Beispiel 3

6-(2-Cyanoethyl)-8-methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

a) 5-Amino-2.3-dihydro-6-methyl-thiazolo[3.2-a]pyrimidin-7-on

Man löste 31.6 g 2-Amino-2-thiazolin 97%ig bei 50°C unter Rühren in 150 ml Methanol und versetzte mit 4.2 g Kaliumcarbonat und 41 g α -Cyano-propionsäureethylester 93%ig (hergestellt durch Methylierung von Cyanesigester mit Dimethylsulfat-Base: Natriummethanolat. Nach 21stündigem Erhitzen auf 55°C war ein dichter Niederschlag entstanden, man ließ auf Raumtemperatur abkühlen und saugte ab. Durch wiederholtes Einengen der Mutterlauge erhielt man weitere Niederschläge, die zusammen mit dem ersten Niederschlag durch Umkristallisation aus Methanol gereinigt wurden.

Ausbeute:

29.3 g (53.3% d. Theorie)

Zersetzungspunkt ab 292°C

$C_7H_9N_3OS$ (MG = 183.23)

Ber. C 45.89%; H 4.95%; N 22.93%; S 17.50%

Gef. C 45.78%; H 4.89%; N 23.02%; S 17.20%

b) 8-Methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

Die Suspension von 126 g 5-Amino-2.3-dihydro-6-methyl-thiazolo[3.2-a]pyrimidin-7-on (aus Beispiel 3a) in 1200 ml Wasser wurde mit 28 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 22 Stunden lang bei Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen stellte man mit konz. Natronlauge auf pH = 7, filtrierte vom Niederschlag ab, engte die Mutterlauge auf die Hälfte ein und filtrierte nach dem Abkühlen wiederum ab. Man erhielt 102.3 g (80.7% Ausbeute) an 8-Methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion
Zersetzungspunkt ab 243°C (rekristallisiert aus Eisessig)

$C_7H_8N_2O_2S$ (MG = 184.2)

Ber. C 45.64%; H 4.38%; N 15.21%; S 17.40%

Gef. C 45.68%; H 4.34%; N 15.24%; S 17.33%

c) 6-(2-Cyanoethyl)-8-methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

Zu 18.4 g 8-Methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion und 15.7 g DBU in 100 ml Dimethylformamid tropfte man bei 60°C unter Rühren 5.7 g Acrylnitril. Nach weiteren 2 h bei 60°C engte man unter Vakuum ein, nahm den Rückstand mit Dichlormethan auf und engte den Extrakt nach Behandeln mit 1n Salzsäure und Wasser nach Trocknen über Natriumsulfat ein. Man erhielt 22.2 g rohes 6-(2-Cyanoethyl)-8-methyl-2.3.5.6-tetrahydrothiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion, das durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Ethanol (Volumenverhältnis 95 : 5) gereinigt wurde.

Ausbeute:

14.4 g (60.8% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 162—163°C (aus Isopropanol)

$C_{10}H_{11}N_3O_2S$ (MG = 237.3)

Ber. C 50.62%; H 4.67%; N 17.71%

Gef. C 50.45%; H 4.62%; N 17.57%

Beispiel 4

6-(2-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

Man versetzte 51 g 2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion (vgl. Beispiel 1b) in 300 ml DMF unter Rühren bei 60°C innerhalb 30 min tropfenweise mit 47 g DBU und während 25 min mit 25.2 g Methacrylsäurenitril. Nach 13 h Rühren bei 80°C fügte man weitere 11.4 g DBU hinzu und engte nach insgesamt 22 h Rühren unter Vakuum ein. Der Rückstand wurde zunächst mit Dichlormethan und Wasser extraktiv aufgearbeitet, die gesammelten Dichlormethanphasen wusch man mit 2 n Salzsäure und Wasser und engte sie nach Trocknen ein. Den Rückstand kristallisierte man aus Ethanol um.

Ausbeute:

32.5 g (45.6% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 134—135°C

$C_{10}H_{11}N_3O_2S$ (MG = 237.3)

Ber. C 50.62%; H 4.67%; N 17.71%; S 13.51%

Gef. C 50.53%; H 4.65%; N 17.62%; S 13.50%

Beispiel 5

6-(2-Cyanopropyl)-8-ethyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

a) 7-Amino-6-ethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on

Man versetzte 64,3 g 2-Amino-2-thiazolin 97%ig in 650 ml Ethanol bei Raumtemperatur unter Rühren mit 114 g 2-Ethoxycarbonyl-butanimid-säureethylester (aus 2-Ethoxycarbonyl-butyronitril und Ethanol in Ggw. von HCl) und erhitze 4 h bei Rückfluß. Nach Abdestillation von etwa 550 ml an Ethanol wurde auf 10°C abgekühlt. Der Niederschlag wurde durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt. 5

Ausbeute:

28,6 g (23,8% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 187°C

$C_8H_{11}N_3OS$ (MG = 197,3)

Ber. C 48,71%; H 5,62%; N 21,30%; S 16,25%

Gef. C 48,91%; H 5,68%; N 21,31%; S 16,33%

b) 8-Ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion

161,5 g 7-Amino-6-ethyl-2,3-dihydrothiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on wurden unter Rühren im Gemisch aus 1,6 l Wasser und 33 ml konz. Schwefelsäure 32 h bei 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen stellte man mit konz. NaOH auf pH = 4, saugte ab und kristallisierte aus Eisessig um. 20

Ausbeute:

146,1 g (90% d. Theorie)

Zersetzung ab 271°C

$C_8H_{10}N_2O_2S$ (MG = 198,3)

Ber. C 48,47%; H 5,08%; N 14,13%; S 16,17%

Gef. C 48,48%; H 5,04%; N 13,96%; S 15,86%

c) 6-(2-Cyanopropyl)-8-ethyl-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 4 ausgehend von 8-Ethyl-2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion. Den Aufarbeitungsrückstand der Dichlormethanphasen reinigte man durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (Volumenverhältnis 98 : 2) als Laufmittel und anschließende Umkristallisation aus Eisessig. 35

Ausbeute:

43,1% d. Theorie

Schmelzpunkt: 121°C

$C_{12}H_{15}N_3O_2S$ (MG = 265,3)

Ber. C 54,32%; H 5,70%; N 15,84%; S 12,08%

Gef. C 54,28%; H 5,68%; N 15,79%; S 12,31%

Beispiel 6

6-Isobutyl-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion

85,1 g 2,3,5,6-Tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion (Beispiel 1b), 72 g Isobutylbromid und 71,2 g Kaliumcarbonat in 1 l DMF wurden bei 90°C unter Rühren erhitzt. Nach 8 h fügte man 14,1 g Isobutylbromid und nach weiteren 6 h nochmals 14,1 g Isobutylbromid hinzu. Nach insgesamt 17 h Rühren engte man im Vakuum ein. Den Rückstand arbeitete man mit Dichlormethan und 1 n NaOH, gefolgt von Wasser extraktiv auf. Die vereinigten Dichlormethanphasen engte man nach Trocknen ein und reinigte den Rückstand durch Umkristallisation aus Toluol und aus Methanol/H₂O. 50

Ausbeute:

73,7 g (65,1% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 103°C

$C_{10}H_{14}N_2O_2S$ (MG = 226,3)

Ber. C 53,08%; H 6,24%; N 12,38%; S 14,17%

Gef. C 53,04%; H 6,30%; N 12,31%; S 14,22%

Beispiel 7

6-Isobutyl-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion-1-oxid

Man versetzte 56,6 g 6-Isobutyl-2,3,5,6-tetrahydro-thiazolo[3,2-c]pyrimidin-5,7-dion in 200 ml Trifluoressigs-

5 säure während 50 min bei 0–2°C mit 74.3 ml Trifluorperessigsäure (hergestellt durch Ergänzen von 34.4 ml Perhydrol mit Trifluoressigsäure auf 100 ml), rührte 3 h bei Raumtemperatur nach, engte im Vakuum ein, nahm mit Wasser auf und stellte auf pH=7. Die entstandene Suspension arbeitete man mit Chloroform und Wasser extraktiv auf und reinigte den Rückstand der vereinigten Chloroformphasen durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Isopropanol (Volumenverhältnis 95 : 5 bis 90 : 10) und Umkristallisation aus Iso-

Ausbeute:
22.9 g (37.8% d. Theorie)

10 Schmelzpunkt: 140°C

$C_{10}H_{14}N_2O_3S$ (MG = 242.3)
Ber. C 49.57%; H 5.82%; N 11.56%; S 13.23%
Gef. C 49.51%; H 5.85%; N 11.44%; S 13.35%

15

Beispiel 8

6-Allyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

20 a) 2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

Man erhitzte 10.2 g 2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-a]pyrimidin-5.7-dion (aus 2-Imino-thiazolidin, Malonsäure-diethylester und Natriumethanolat in Ethanol) im Gemisch aus 1 l Wasser, 17 ml Eisessig und 6 ml konz. Schwefelsäure 3 h bei Rückfluß. Nach dem Abkühlen neutralisierte man mit Natronlauge und engte unter

25

Ausbeute:
7.2 g (70.6% d. Theorie)
Zersetzungspunkt: 304°C

30

$C_6H_6N_2O_2S$ (MG = 170.2)
Ber. C 42.34%; H 3.55%; N 16.46%; S 18.84%
Gef. C 42.28%; H 3.52%; N 16.41%; S 18.82%

35

b) 6-Allyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

17 g 2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion, 13.1 g Allylbromid und 14.2 g Kaliumcarbonat in 200 ml DMF wurden 8 h unter Rühren bei 90°C erhitzt. Man engte im Vakuum ein und arbeitete den Rückstand mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf. Nach Einengen der getrockneten Dichlormethanphasen wurden

40

Ausbeute:
11.8 g (56.2% d. Theorie)
Schmelzpunkt: 126–27°C

45

$C_9H_{10}N_2O_2S$ (MG = 210.3)
Ber. C 51.41%; H 4.79%; N 13.32%; S 15.25%
Gef. C 51.36%; H 4.76%; N 13.25%; S 15.35%

50

Beispiel 9

6-(2-Propinyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

55 17 g 2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion, 8.2 g Propargylchlorid und 14.4 g Kaliumcarbonat wurden in 200 ml DMF bei 90°C gerührt. Nach 8 h engte man im Vakuum ein und arbeitete den Rückstand zunächst mit Dichlormethan und 1 n Natronlauge, dann mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf. Die vereinigten Dichlormethanphasen engte man nach Trocknen ein und reinigte den Rückstand durch Umkristallisation aus Ethanol.

60

Ausbeute:
10.7 g (51.4% d. Theorie)
Schmelzpunkt: 167–68°C

65

$C_9H_8N_2O_2S$ (MG = 208.2)
Ber. C 51.91%; H 3.87%; N 13.45%; S 15.40%
Gef. C 51.99%; H 3.79%; N 13.48%; S 15.38%

Beispiel 10

6-(2-Cyanopropyl)-8-methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

a) 7-Amino-6-methyl-2.3-dihydrothiazolo[3.2-a]pyrimidin-5-on

5

Man versetzte 39.4 g 2-Amino-2-thiazolin 97%ig in 400 ml Ethanol bei Raumtemperatur unter Rühren mit 109.4 g 2-Ethoxycarbonyl-propanimidsäureethylester (aus 2-Cyano-propansäureethylester und Ethanol in Ggw. von HCl) und erhitze 4 h bei Rückfluß. Man engte unter vermindertem Druck, zuletzt bei 2 mbar, und 100°C Badtemperatur ein und reinigte durch Umkristallisation aus Ethanol.

10

Ausbeute:

26.5 g (33.8% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 227°C

15

 $C_7H_9N_3OS$ (MG = 183.2)

Ber. C 45.89%; H 4.95%; N 22.93%; S 17.50%

Gef. C 45.89%; H 4.91%; N 23.03%; S 17.46%

b) 8-Methyl-2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

20

Die Umlagerung von 7-Amino-6-methyl-2.3-dihydrothiazolo[3.2-a]pyrimidin-5-on erfolgte analog Beispiel 5b). Es wurde das in Beispiel 3b) beschriebene Produkt erhalten.

c) 6-(2-Cyanopropyl)-8-methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

25

Man versetzte die Suspension von 18.4 g 8-Methyl-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion in 100 ml DMF unter Rühren bei Raumtemperatur mit 15.7 g DBU und 7 g Methacrylsäurenitril. Nach 9 h bei 60°C wurden weitere 7.9 g DBU und 3.5 g Methacrylsäurenitril hinzugefügt. Nach insgesamt 24 h Rühren bei 60°C engte man im Vakuum ein und arbeitete den Rückstand zunächst mit Dichlormethan und 1 n Salzsäure und schließlich mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf. Die vereinigten Dichlormethanextrakte wurden getrocknet und eingengt. Den Rückstand reinigte man durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (Volumenverhältnis 95/5) und durch Umkristallisation aus Methyl-tert.-butylether.

30

Ausbeute:

7.3 g (29.1% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 125 – 127°C

35

 $C_{11}H_{13}N_3O_2S$ (MG = 251.3)

Ber. C 52.57%; H 5.21%; N 16.72%; S 12.76%

Gef. C 52.39%; H 5.13%; N 16.64%; S 13.00

40

Beispiel 11

6-(2-Oxopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

45

34 g 2.3.5.6-Tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion, 20.2 g Chloraceton 96%ig und 27.6 g Kalium-carbonat wurden in 400 ml DMF bei 60°C gerührt. Nach 6 h fügte man weitere 6.7 g Chloraceton hinzu, engte nach insgesamt 10 h im Vakuum ein und arbeitete den Rückstand mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf. Die vereinigten Dichlormethanphasen engte man nach Trocknen ein und reinigte den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan/Ethanol (Volumenverhältnis 90 : 10) als Laufmittel und durch Umkristallisation aus Isopropanol/Dichlormethan (Volumenverhältnis 1 : 1).

50

Ausbeute:

27.8 g (61.4% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 186 – 187°C

55

 $C_9H_{10}N_2O_3S$ (MG = 226.3)

Ber. C 47.78%; H 4.45%; N 12.38%; S 14.17%

Gef. C 48.07%; H 4.37%; N 12.47%; S 14.28%

60

Beispiel 12

6-(2-Hydroxypropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion

65

Man versetzte 11.3 g 6-(2-Oxopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion in 1.4 l DMF/Wasser (Volumenverhältnis 2 : 1) unter Rühren bei Raumtemperatur mit 2 g Natriumborhydrid, fügte nach 2 h nochmals 2 g Natriumborhydrid hinzu und engte nach insgesamt 35 h Reaktionszeit im Vakuum ein. Den

Rückstand arbeitete man mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf und engte die gesammelten Dichlormethanphasen nach Trockung ein. Der Rückstand wurde durch Umkristallisation aus Isopropanol gereinigt.

Ausbeute:

5 7 g (61.4% d. Theorie)
Schmelzpunkt: 153°C

$C_9H_{12}N_2O_3S$ (MG = 228.3)

Ber. C 47.35%; H 5.30%; N 12.27%; S 14.04%

10 Gef. C 47.23%; H 5.35%; N 12.36%; S 14.03%

Beispiel 13

6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion-1-oxid

15 18.6 g 2.3.5.6-Tetrahydro-6-H-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion-1-oxid (Zersetzungspunkt ab 273°C), 10.9 g ω -Chlorbutyronitril und 8.3 g Kaliumcarbonat wurden in 150 ml DMF bei 90°C gerührt. Nach 16 h engte man im Vakuum ein und arbeitete den Rückstand mit Dichlormethan und Wasser extraktiv auf. Die vereinigten Dichlormethanphasen engte man nach Trocken ein und kristallisierte den Rückstand aus Ethanol.

20 Ausbeute:

17.7 g (70% d. Theorie)

Schmelzpunkt: 125°C

25 $C_{10}H_{11}N_3O_3S$ (MG = 253.3)

Ber. C 47.42%; H 4.38%; N 16.59%

Gef. C 47.21%; H 4.25%; N 16.24%

Das Produkt ist weiterhin gemäß DC, NMR sowie IR identisch mit dem in Beispiel 2 nach einem anderen Verfahren erhaltenen 6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion-1-oxid.

30 Die vorgenannten und die auf analoge Weise hergestellten Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt:

35

40

45

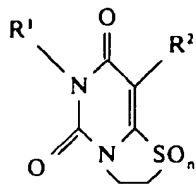
50

55

60

65

Tabelle 1



I (Verbindungen der Formel I)

Ver- bin- dung	R ¹	R ²	n	Schmelz- punkt °C	Herstellung
1	NC—(CH ₂) ₃ —	H	0	101–102	Beispiel 1
2	NC—(CH ₂) ₃ —	H	1	128	Beispiele 2 u. 13
3	NC—(CH ₂) ₂ —	CH ₃	0	162–163	Beispiel 3
4	NC—CH(CH ₃)—CH ₂ —	H	0	134–135	Beispiel 4
5	NC—CH(CH ₃)—CH ₂ —	C ₂ H ₅	0	121	Beispiel 5
6	CH ₃ —CH(CH ₃)—CH ₂ —	H	0	103	Beispiel 6
7	CH ₃ —CH(CH ₃)—CH ₂ —	H	1	140	Beispiel 7
8	CH ₂ =CH—CH ₂ —	H	0	126–127	Beispiel 8
9	HC≡C—CH ₂ —	H	0	167–168	Beispiel 9
10	NC—CH(CH ₃)—CH ₂ —	CH ₃	0	125–127	Beispiel 10
11	CH ₃ COCH ₂ —	H	0	186–187	Beispiel 11
12	CH ₃ —CH(OH)—CH ₂ —	H	0	153	Beispiel 12
13	NC—CH ₂ —	H	0	231	analog Beispiel 1c
14	NC—CH(CH ₃)—(CH ₂) ₂ —	H	0	114–115	analog Beispiel 1c
15	NC—(CH ₂) ₄ —	H	0	107	analog Beispiel 1c
16	CH ₃ —	H	0	141–142	analog Beispiel 7
17	CH ₃ —(CH ₂) ₂ —	H	0	133–134	analog Beispiel 7
18	NC—(CH ₂) ₂ —	H	0	151–152	analog Beispiel 3c
19	CH ₂ =C(CH ₃)—CH ₂ —	H	0	116	analog Beispiel 7
20	H		0	264–265	analog Beispiel 3a–3b
21	CH ₃ O—(CH ₂) ₂ —	H	0	122–123	analog Beispiel 7
22	H	C ₂ H ₅	0	270 (Zers.)	Beispiel 5b
23	NC—(CH ₂) ₂ —	C ₂ H ₅	0	187–188	analog Beispiel 3c
24	C ₂ H ₅ —O—CH ₂ —	H	0	125–126	analog Beispiel 7
25	H	H	0	304 (Zers.)	Beispiel 1b

Beispiel 14

Arzneimittelzubereitung

Tabletten, die für die orale Verabreichung geeignet sind und die nachfolgend genannten Bestandteile enthalten, werden auf an sich bekannte Weise hergestellt, indem man den Wirkstoff mit den Hilfsstoffen mischt, granuliert und anschließend zu Tabletten verpreßt.

Bestandteile (pro Tablette)	Gewicht (mg)
6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6.-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion	100
Milchzucker	100
5 Maisstärke	30
Talkum	3
kolloidales Siliciumdioxid	3
Magnesiumstearat	2

Beispiel 15

Arzneimittelzubereitung

15 Kapseln, die für die orale Applikation geeignet sind, enthalten die nachfolgend genannten Bestandteile und können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, indem man Wirk- und Hilfsstoffe vermischt und in Hartgelatine kapseln abfüllt.

Bestandteile (pro Kapsel)	Gewicht (mg)
6-(3-Cyanopropyl)-2.3.5.6.-tetrahydro-thiazolo[3.2-c]pyrimidin-5.7-dion	100
Milchzucker	100
Maisstärke	30
25 Talkum	3
kolloidales Siliciumdioxid	3
Magnesiumstearat	2

Pharmakologische Prüfung und Ergebnisse

1. Wirkung auf Serumlipoproteine normolipämischer männlicher Ratten im subchronischen Versuch

Methode

35 Gruppen männlicher Ratten des Stammes HOE: WISKf (SPF 71) mit einem Ausgangsgewicht über 180 g erhielten täglich einmal (morgens) die Prüfpräparate in Polyethylenglykol 400 per Schlundsonde (0.5 ml/100 g Körpergewicht); die jeweilige Kontrollgruppe erhielt nur das Vehikel. Die letzte (7.) Applikation erfolgte 24 h vor Blutentnahme und Tötung. Zu Futter und Wasser bestand während des Versuches freier Zugang. 24 h vor der Blutentnahme wurde das Futter entzogen.

Zur Analyse der Serum-Lipoproteine wurde das Serum aller Ratten einer Gruppe gepoolt. Die Serum-Lipoproteine wurden mit einer präparativen Ultrazentrifuge (KONTRON TGA 65, Rotor Beckman 50.4 Ti) floriert.

Folgende Bedingungen gemäß KOGA, S., HORWITZ, D. L. und SCANU, A. M.: Journal of Lipid Research 10, 577 (1969) und HAVEL, R. J., EDER, H. A. and BRAGDON, H. H.: J. Clin. Invest. 34, 1345 (1955) wurden für die Trennung der Fraktionen VLDL, LDL und HDL verwendet:

1. VLDL Dichte < 1.006, 16 h bei 40.000 UPM
2. LDL Dichte 1.006 — 1.04, 16 h bei 40.000 UPM
3. HDL Dichte 1.04 — 1.21, 18 h bei 40.000 UPM

Zur enzymatischen Bestimmung des Cholesterins nach der CHODPAP high performance-Methode in den getrennten Lipoproteinfractionen wurden Testkombinationen von Boehringer/Mannheim verwendet.

2. Wirkung auf die Hypercholesterinämie der männlichen Ratte

Methode

60 Männliche Ratten des Stammes HOE: WISKf (SPF 71) mit einem Gewicht von ca. 200 g erhielten täglich morgens einen Cocktail, der die zur Erzeugung einer kombiniert diätetisch-hormonellen Hypercholesterinämie benötigten Stoffe, sowie jeweils das zur Hemmung der Hypercholesterinämie zu prüfenden Präparat in entsprechender Dosierung enthält. Der Cocktail setzte sich aus dem Gemisch von 100 g Cholesterin, 30 g Propylthiouracil und 100 g Cholsäure in 1 l Erdnußöl zusammen. Per Schlundsonde wurde davon 1 ml/100 g Körpergewicht verabreicht. Dies führte zu einer Erhöhung des Serumcholesterins auf durchschnittlich ca. 600 mg/dl. Die zu prüfenden Präparate wurden in einer solchen Konzentration in diesem Cocktail suspendiert, daß bei Verabfolgung der vorerwähnten Menge die in den Tabellen angegebene Tagesdosis enthalten war. Das sonstige Vorgehen der Behandlung und die Analyse der einzelnen Parameter erfolgte gemäß den unter 1. vorerwähnten Ausführungen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechend Formel I gegenüber dem Standardpräparat sowie dem Vergleichspräparat Gemfibrozil demonstrieren, sind in den nachfolgenden Tabellen 2 und 3 zusammengefaßt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 2

Prozentuale Änderung der Lipoproteine im Rattenserum nach 7tägiger oraler Substanzgabe

	Verbindung	Dosis (mg/kg/Tag)	% Änderung von Cholesterin in der Serum-Lipoproteinfraktion (im Verhältnis zur Kontrollgruppe)			HDL/LDL
			VLDL	LDL	HDL	
5						
10	1	30	-98	-40	+101	4,7
		10	-85	-63	+32	3,5
		3	-41	-45	+7	2,0
		1	-37	-12	-2	1,1
15	2	30	-92	-18	+37	1,7
		10	-76	-37	+8	1,7
		3	-45	-13	+11	1,3
	3	30	-100	-48	+66	3,2
		10	-64	-28	+23	1,7
20		3	+3	-10	+19	1,3
	4	30	-100	-49	+74	3,4
		10	-62	-45	+61	3,0
		3	-29	-40	+32	2,2
	5	30	-43	-20	+28	1,6
25		10	-35	-32	+39	2,0
	6	30	-94	-37	+44	2,3
		10	-65	-33	+22	1,8
		3	-41	-30	+27	1,8
		1	-62	-23	+4	1,3
30	7	30	-75	-35	+40	2,2
		10	-53	-39	+22	2,0
		3	-56	+7	+3	1
	8	3	-77	-26	+20	1,6
	9	30	-100	-33	+44	2,2
35		10	-68	-28	+47	2,0
		3	-36	-37	-2	1,6
	10	30	+14	-47	+12	2,1
		10	+23	-6	+24	1,3
	11	30	-49	-14	+48	1,7
40	12	30	-21	-36	-3	1,5
	13	30	-64	-40	+71	2,9
		10	-52	-28	-18	1,6
		3	-14	-6	+18	1,3
	14	30	-51	-24	+36	1,8
45		3	-33	-20	+6	1,3
	15	30	-70	-4	+70	1,8
		10	-62	-4	+18	1,2
		3	-7	-7	+25	1,4
		1	-28	-6	+11	1,2
50	16	30	-49	-40	+17	1,9
	17	30	-43	-57	+27	3,0
		3	-43	-34	+17	1,8
	18	30	-100	-54	+83	4,0
		10	-89	-27	+47	2,0
55		3	-42	-7	+32	1,4
	19	30	-91	-24	+40	1,9
		10	-66	-33	+7	1,6
		3	-61	-10	+14	1,3
	20	30	-42	-15	+15	1,5
60	21	30	-38	-20	+50	1,9
		10	-76	-50	+34	2,7
	23	30	-66	-26	+42	1,9
		10	-38	-28	+30	1,8
	24	30	-58	-2	+60	1,6
65	25	30	0	-30	+12	1,6
	Gemfibrocil	100	-53	-27	+70	2,3
		30	+31	-17	+13	1,4
	Clofibrat	100	-69	-51	-31	1,3

Tabelle 3

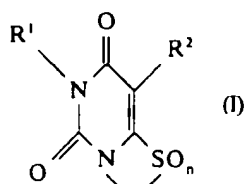
Prozentuale Änderung der Lipoproteine im Rattenserum nach 7tägiger oraler Substanzgabe (im Verhältnis zur Kontrollgruppe)

— Hormonelle-diätetische Hypercholesterinämie —

Verbindung	Dosis (mg/kg/Tag)	Gesamtcholesterin [mg/dl] im Serum nach 7d	% Änderung von Cholesterin in der Serum-Lipoproteinfraktion				
			VLDL	LDL	HDL	HDL/LDL	
1	30	430	-55	-22	+152	3,2	10
	3	484	-21	-30	+42	2,0	
4	30	429	-47	-39	+171	4,5	15
	3	403	-37	-23	+29	1,7	
11	30	395	-64	-24	+152	3,3	
	3	502	-22	-14	+28	1,5	
Gemfibrocil	30	310	-71	-32	+66	2,4	20
	3	490	-26	-17	+25	1,5	
Clofibrat	100	693	+25	+16	-17	0,7	

Patentansprüche

1. Arzneimittel enthaltend ein Thiazolopyrimidin-dion der Formel I,

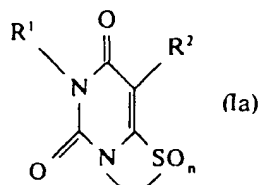


worin R¹ Wasserstoff, (C₁–C₅)-Alkyl, (ω-1)-(C₃–C₅)-Alkenyl, (ω-1)-(C₃–C₄)-Alkynyl, ω-Cyano-(C₁–C₅)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₂–C₅)-Alkyl, ω-Methoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, ω-Ethoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, (ω-1)-Oxo-(C₃–C₄)-Alkyl oder (ω-1)-Hydroxy-(C₃–C₄)-Alkyl darstellt, R² Wasserstoff, (C₁–C₃)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl ist und n null oder 1 bedeutet.

2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 zur Behandlung der Arteriosklerose, der eine Dyslipoproteinämie zugrunde liegt.

3. Verwendung von Thiazolopyrimidin-dionen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.

4. Thiazolopyrimidin-dione der Formel Ia,



worin

R¹ Wasserstoff, (C₁–C₅)-Alkyl, (ω-1)-(C₃–C₅)-Alkenyl, (ω-1)-(C₃–C₄)-Alkynyl, ω-Cyano-(C₁–C₅)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₂–C₅)-Alkyl, ω-Methoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, ω-Ethoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, (ω-1)-Oxo-(C₃–C₄)-Alkyl oder (ω-1)-Hydroxy-(C₃–C₄)-Alkyl darstellt,

R² Wasserstoff, (C₁–C₃)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl ist und

n null oder 1 bedeutet, ausgenommen Verbindungen, in denen R¹ Wasserstoff ist, R² Wasserstoff oder Methyl und n null bedeutet.

5. Thiazolopyrimidin-dione gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel Ia

R¹ (C₁–C₄)-Alkyl, (ω-1)-(C₃–C₄)-Alkenyl, (ω-1)-(C₃–C₄)-Alkynyl, ω-Cyano-(C₁–C₄)-Alkyl, (ω-1)-Cyano-(C₃–C₄)-Alkyl, ω-Methoxy-(C₁–C₃)-Alkyl, ω-Ethoxy-(C₁–C₂)-Alkyl, (ω-1)-Oxo-(C₃–C₄)-Alkyl oder (ω-1)-Hydroxy-(C₃–C₄)-Alkyl darstellt,

R² Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder p-Chlorbenzyl ist und

n null oder 1 bedeutet.

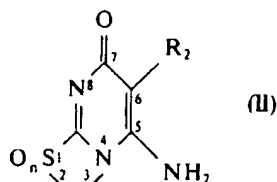
6. Thiazolopyrimidin-dione gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel Ia

R^1 (C_1-C_4)-Alkyl, Allyl, Propargyl, ω -Cyano- (C_1-C_4) -Alkyl, $(\omega-1)$ -Cyano- (C_3-C_4) -Alkyl, 2-Methoxy-ethyl, Ethoxy-methyl, 2-Oxo-propyl oder 2-Hydroxy-propyl darstellt,
 R^2 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist und
 n null oder 1 bedeutet.

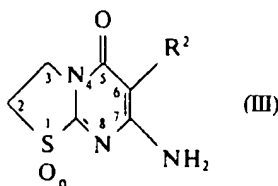
7. Thiazolo-pyrimidin-dione gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel Ia

R^1 (C_1-C_4)-Alkyl, Allyl, Propargyl, geradkettiges ω -Cyano- (C_1-C_4) -Alkyl, $(\omega-1)$ -Cyano- (C_3-C_4) -Alkyl, 2-Methoxy-ethyl, Ethoxy-methyl, 2-Oxo-propyl oder 2-Hydroxy-propyl ist,
 R^2 Wasserstoff ist und
 $n =$ null bedeutet.

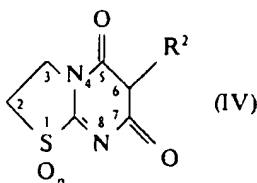
8. Verfahren zur Herstellung der Thiazolopyrimidin-dione der in Anspruch 1 angegebenen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II,



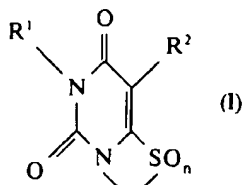
oder Verbindungen der Formel III



oder Verbindungen der Formel IV



worin jeweils R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat und n gleich null ist, durch Erhitzen in saurem, wäßrigem Medium in die Thiazolopyrimidin-dione der Formel I,



worin R^1 Wasserstoff ist, R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat und n gleich null ist, umlagert und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls als solche oder in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze

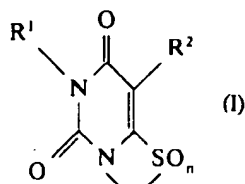
a₁) mit Verbindungen der Formel V,



in der X Halogen oder eine Sulfonsäureester- oder Phosphonsäureester-Gruppierung und R^1 die in Formel I angegebenen Bedeutungen hat, mit Ausnahme von Wasserstoff, zu den Verbindungen der Formel I, worin R^1 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff und R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen aufweisen,
 n gleich null ist, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend jene Verbindungen der Formel I, die als R^1 einen $(\omega-1)$ -Oxo- (C_3-C_4) -Alkylrest enthalten mit einem Reduktionsmittel, in Verbindungen der Formel I mit einem $(\omega-1)$ -Hydroxy- (C_3-C_4) -Alkylrest als R^1 überführt,

a₂) mit Acrylnitril oder Methacrylnitril zu Verbindungen der Formel I umgesetzt, in der R^1 einen NC- $(CH_2)_2$ - bzw. einen NC- $CH(CH_3)$ - CH_2 -Rest darstellt, und gegebenenfalls erhaltene Verbindungen der Formel I, bei denen R^1 (C_1-C_5)-Alkyl, ω -Cyano- (C_1-C_5) -Alkyl, $(\omega-1)$ -Cyano- (C_2-C_5) -Alkyl, ω -Methoxy- (C_1-C_3) -Alkyl, ω -Ethoxy- (C_1-C_3) -Alkyl oder $(\omega-1)$ -Hydroxy- (C_3-C_4) -Alkyl darstellt zu

Verbindungen der Formel I, bei denen $n = 1$ ist, mit geeigneten Oxidationsmitteln oxidiert,
b) mit geeigneten Oxidationsmitteln in die entsprechenden S-Oxide der Formel I



worin R^1 Wasserstoff ist, R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat und $n = 1$ ist, überführt und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls als solche oder in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze

b₁) mit Verbindungen der Formel V,



in denen X Halogen, oder eine Sulfonsäureester- oder Phosphonsäureester-Gruppierung und R^1 die in Formel I angegebenen Bedeutungen hat, mit Ausnahme von Wasserstoff, zu den Verbindungen der Formel I, worin R^1 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff und R^2 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen aufweisen, n gleich 1 ist, umsetzt und gegebenenfalls anschließend jene Verbindungen der Formel I, die als R^1 einen (ω -1)-Oxo-(C_3-C_4)-Alkylrest enthalten mit einem Reduktionsmittel in Verbindungen der Formel I mit einem (ω -1)-Hydroxy-(C_3-C_4)-Alkylrest als R^1 überführt, wobei n gleich 1 ist,

b₂) mit Acrylnitril oder Methacrylnitril zu Verbindungen der Formel I umsetzt, in der R^1 einen $NC-(CH_2)_2$ - bzw. einen $NC-CH(CH_3)-CH_2$ -Rest darstellt und n gleich 1 ist.

9. Verbindungen der in Anspruch 1 angegebenen Formel II, in der R^2 Wasserstoff, (C_1-C_3)-Alkyl oder p-Chlorbenzyl darstellt.

10. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Thiazolopyrimidin-dion gemäß Anspruch 4 enthält.

11. Arzneimittel zur Behandlung der Arteriosklerose, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Thiazolopyrimidin-dion gemäß Anspruch 4 enthält.

12. Arzneimittel zur Behandlung der Arteriosklerose, der eine Dyslipoproteinämie zugrunde liegt, dadurch gekennzeichnet, daß es ein Thiazolopyrimidin-dion gemäß Anspruch 4 enthält.

13. Verwendung von Thiazolopyrimidin-dionen gemäß Anspruch 4 zur Behandlung der Arteriosklerose.

- Leerseite -